

# 炭水化物水酸基の相対的反応性について

## —選択的エステル化反応を中心に—

近 藤 陽太郎

### Relative Reactivities of Hydroxyl Groups in Carbohydrates

Yôtarô Kondo

#### I. はじめに

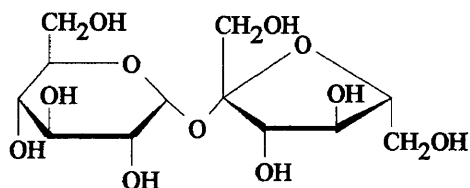
炭水化物としてまた有機化合物として最も古くから利用されてきたのは、スクロース(蔗糖, 1.1)であるといわれている。蔗糖より単離精製されている甘味料で、現代においても馴染み深いものである。スクロースは高価だったので、それ以外の原料から甘味料を得ようとして、ぶどう汁からグルコース(ぶどう糖, 1.2)が、蜂蜜中からレブロース(フルクトース, 1.3)が結晶化された。このように甘味料としての重要さや単離・精製の容易さから、スクロース、グルコース、フラクトース(果糖)、ラクトース(乳糖, 1.4)、デンプン(澱粉, 1.5)、セルロース(繊維素, 1.6)などが早くから研究の対象となり、これらが $C_n(H_2O)_m$ の共通した実験式をもち、炭素と水からなるとみなされるので、炭水化物と命名されるに至った<sup>1)</sup>。

現代における炭水化物の用途の主なもののひとつに食品添加物がある。グルコースから合成されるアスコルビン酸(ビタミンC, 1.7)は、栄養強化剤や酸化防止剤として、またグルコースの酸化によって得られるグルコノデルタラクトン(1.8)は、豆

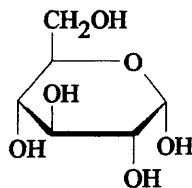
腐の凝固剤として用いられている。蔗糖(スクロース)を脂肪酸とエステル反応させて得られる蔗糖脂肪酸エステルや、セルロースやデンプンにモノクロル酢酸をエーテル化反応させて得られる繊維素(セルロース)グリコール酸ナトリウムやデンプングリコール酸ナトリウムは、アイスクリームの乳化安定剤として用いられる<sup>2)</sup>。このように炭水化物を利用目的に応じて化学修飾し、その化学的性質を変え、目的に応じた化合物を合成するという手法がいろいろ考案されている。

炭水化物の有機反応の多くは、上に述べたように、反応試薬と炭水化物中の水酸基との有機反応であるといっても過言ではなく、それ故、それを理解する上で、炭水化物の水酸基の有機化学的性質と、炭水化物の立体化学に対する知識が必要である。一般的に有機分子の反応性に影響を与えるものと考えられていて、同一種類の官能基を糖質分子に導入する際に行われる有機反応について、その反応性の違いを説明するのにもちいられる静電子的および立体的な因子は、糖類における水酸基の反応性の違いを考える上でも重要である。

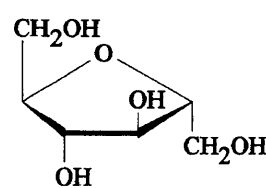
ここでは、特に溶媒としてピリジンをもちいた糖



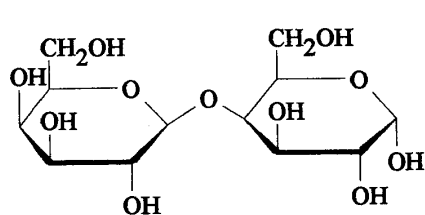
1.1



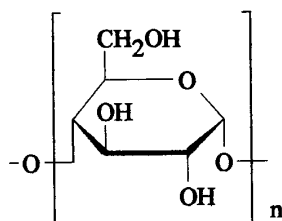
1.2



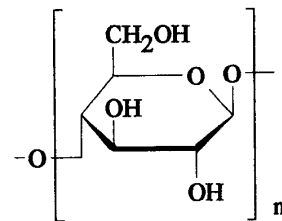
1.3



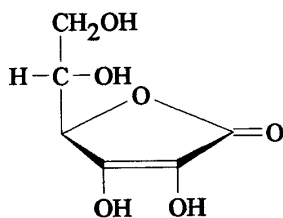
1.4



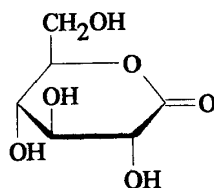
1.5



1.6



1.7



1.8

類水酸基に対するエステル化試薬との反応について詳しく述べることにする。一般的にエステル化試薬には二種類あり、一つは酸ハライドと呼ばれるもので、もう一つは酸無水物と称されるものである。

酸ハライドの場合、ピリジン中では次に示したような acyl-(1.9) あるいは sulfonyl-(1.10) pyridinium ion を形成するものと考えられ、分子内水素結合により活性化されるが、水酸基に隣接して電気陰性度の高い置換基がある場合は、不活性化される傾向にあるといわれている<sup>3)</sup>。一方、酸無水物では ion pair (1.11) として存在し、先の酸ハライドとは逆の性質をもち、立体的な因子に支配される傾向を示すものと考えられている<sup>3)</sup>。

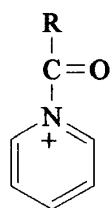
これまで糖質化学の研究において、一般的に知られていることは、水酸基の反応性は二級のものより一級のものが高く、糖類の場合はヘミアセタール性の水酸基を有するため、C-1 位の、いわゆるグルコ

シド性の水酸基が、他の一級や二級水酸基よりもその反応性は高いということである。しかし、二級水酸基間同志での反応性の違いや、axial 配向した水酸基や equatorial 配向した水酸基の反応性の違いについても余り理解されておらず、そこで pyranose 環（六員環）をもった糖質の部分的エステル化反応を行うことで、それらの水酸基の反応性の順序を決めるとともに、反応性におよぼす静電的因子と立体的因子について、またエステル化試薬に対する水酸基の相対的反応性の違いを利用した、糖誘導体の調製について述べる。

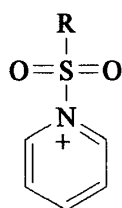
## II. 炭水化物の水酸基

### 1. グルコシド性水酸基

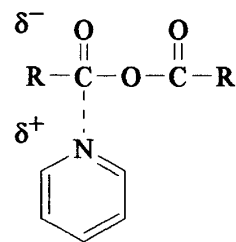
市販の  $\alpha$ -D-グルコース (1.2) を水に溶かした直後の比旋光度は  $+113^\circ$  であるが、これは徐々に減少し、24時間後には  $+52.5^\circ$  になる。また、沸騰溶



acyl pyridinium ion (1.9)



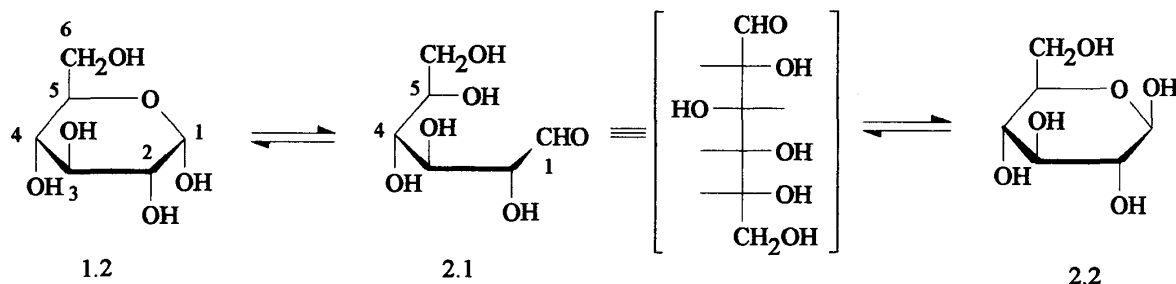
sulfonyl pyridinium ion (1.10)



ion pair (1.11)

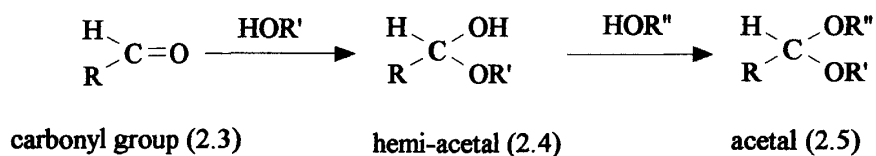
液を蒸発させて結晶化させた  $\beta$ -D-グルコース (2.2) を水に溶かすと、非環状構造のアルデヒド型 (2.1) のグルコースを経て、比旋光度は  $+19.7^\circ$  から  $+52.5^\circ$  に変化する<sup>4)</sup>。この現象を変旋光といい、多くの単糖類や還元性の二糖類で見られる。この理由

は、すべての糖に含まれるカルボニル基が、非常に反応性に富み、他のヒドロキシ化合物と熱力学的に安定な分子内ヘミアセタールを形成することによる。また、この時 C-1 位が不斉炭素原子となるので、二つの構造異性体 (1.2, 2.2) が生まれることになる。



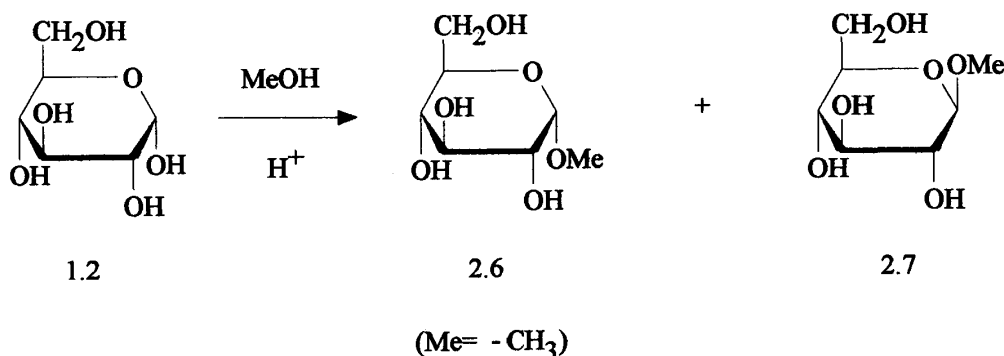
上のグルコースの環状構造式 (2.1) は、Fisher 投影図と呼ばれるが、これは実際には正確ではない。先に述べたように、一般的にいう非環状構造は、極く微量でしか存在しないからである。そこで構造のより良い表現法が Haworth により提案された。

Haworth の式 (1.2, 2.2) と呼ばれるもので、これは、環を平面として水酸基をそれぞれこの平面の上と下を向くように示すよう定義されている。図を簡明にするために、普通は水素原子は書かないことが多い。



このように、五員環や六員環といった分子内環状構造は、C-4 あるいは C-5 の位置の水酸基とカルボニル基 (2.3) が反応して、分子内ヘミアセタール (2.4) をつくることによって形成される。C-1 位にある水酸基はグリコシド性水酸基、あるいはヘミアセタール性水酸基といわれ、非常に反応性が高く、脱水によって他の水酸基と容易にアセタール (2.5)

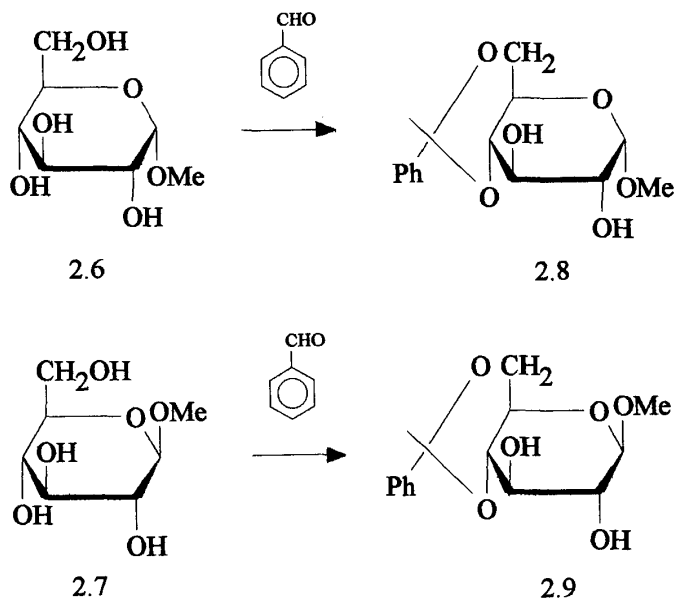
を形成する。この結合は、グルコシド結合と呼ばれ、水酸基が他の単糖から与えられると二糖類が生成する。しかし、水酸基が糖に由来せず、例えばメタノールとグルコース (1.2) が縮合すると、メチル  $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.6) とメチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.7) の2つの異性体グルコシドが、形成されることとなる。



## 2. 一級水酸基

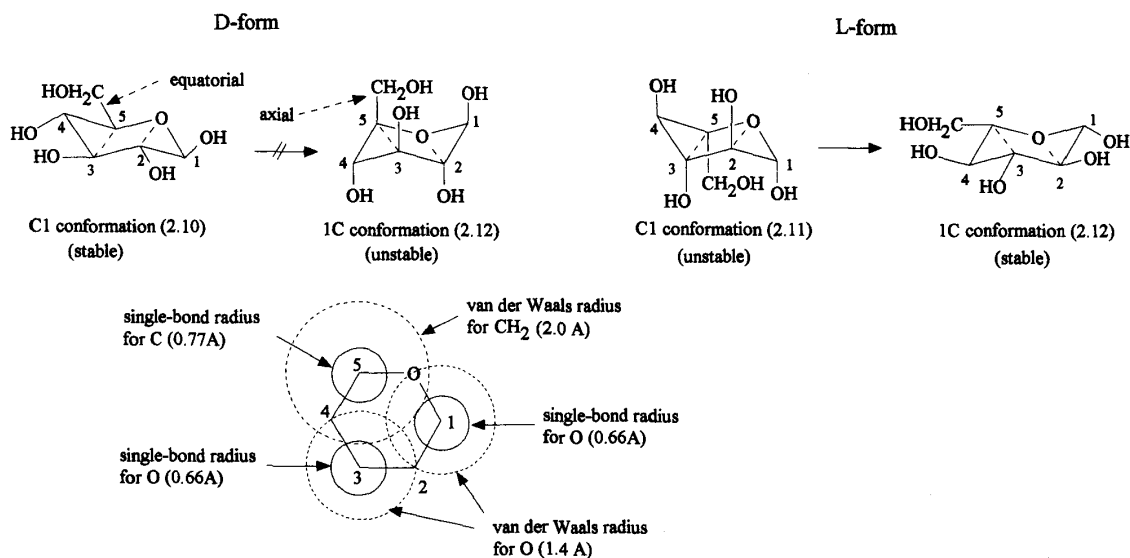
メチル  $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.6) とメチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.7) を酸触媒の存在下でベ

ンズアルデヒドと反応させると、環状アセタールである 4,6-O-ベンジリデン誘導体 (2.8, 2.9) がそれぞれ生成する。



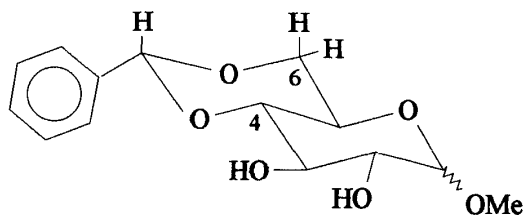
このベンジリデン誘導体は、六員環をもつ配糖体の C-6 位および C-4 位の水酸基の保護基として多用されている。この反応も水酸基（ジオール）とアルデヒドが反応してアセタールとなる例である。最初に反応性の高い C-6 位の一級水酸基とアルデヒド基と

が反応し、ヘミアセタールが生じ、次の段階で立体的に有利な六員環アセタールとなるように、C-4 位の水酸基と反応するわけである。この場合も新しい不斉炭素原子が一つ生じるので、理論的には二種類のエピマー（異性体）が存在することになる。六員



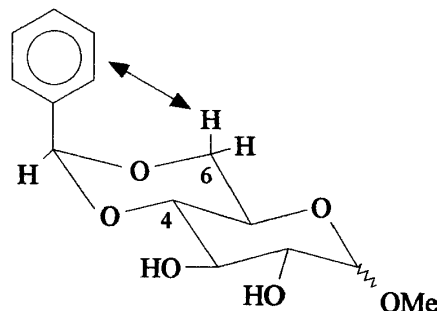
1C Conformation of  $\beta$ -D-glucopyranose as viewed from above showing the van der Waals radii and single-bond radii for the groups above the ring. [R. Barker, in Organic Chemistry of Biological Compounds, Prentice-Hall, Inc., U.S.A (1971)]

環をもつピラノシドで考えてみると、二種類の椅子型立体配座異性体が存在することになる。その一つは C1 配座 (C1 コンフォメーション) と呼ばれる<sup>6)</sup>。これは、O-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> で示される平面に対する C-4 と C-1 の立体配置により区別されるもので、C-4 がその平面より上側に、また C-1 が平面の下側に位置していることを示している。C1 形あるいは <sup>4</sup>C<sub>1</sub> 形 (2.10) と呼ばれる。もう一つのコンフォメーションは、1C 配座 (2.12) と呼ばれ、C-4 がその平面より下側に、また C-1 が平面の上側に位置していることを示している。これは 1C 形あるいは <sup>4</sup>C<sub>1</sub> (2.12) と呼ばれる。ピラノース環の C-5 位のヒドロキシメチル基 (-CH<sub>2</sub>OH) は、その嵩高さのため equatorial 配向をとる傾向が強いので、D-系列では C1 形を取るが、L-系列では C1 形を取るとす



C1 conformation (2.13)

ると、C-5 位のヒドロキシメチル基は axial に配向する (2.11) こととなり、立体的に不安定になるため、より安定な equatorial 配向になるように立体配座の転換が起こり、C1 形は安定な 1C 形になる。ベンジリデンアセタールの場合も、六員環構造をもつので、嵩高いベンジリデン基のフェニル基は、axial 配向 (2.14) では図に示したように、フェニル基と C-6 位のヒドロキシメチル基中のメチレン基 (CH<sub>2</sub>-) との間で強く立体相互作用をすることとなり不安定となるので、フェニル基は、より立体障害の少ない equatorial 配向 (2.13) を取ろうとする。一方、糖部分は安定な C1 形で固定されているので、環状アセタールの立体配座も安定な C1 形 (2.13) となる。



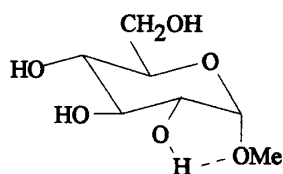
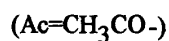
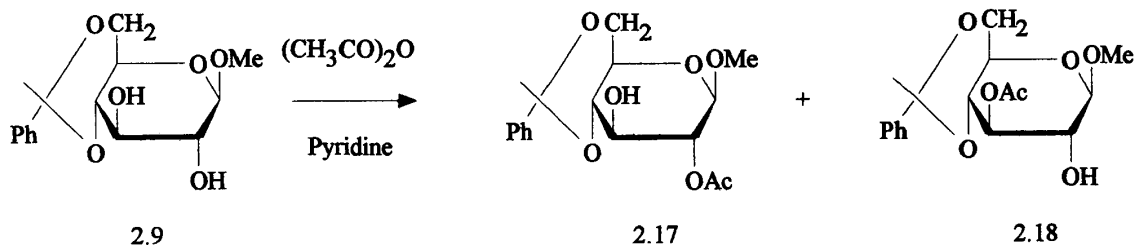
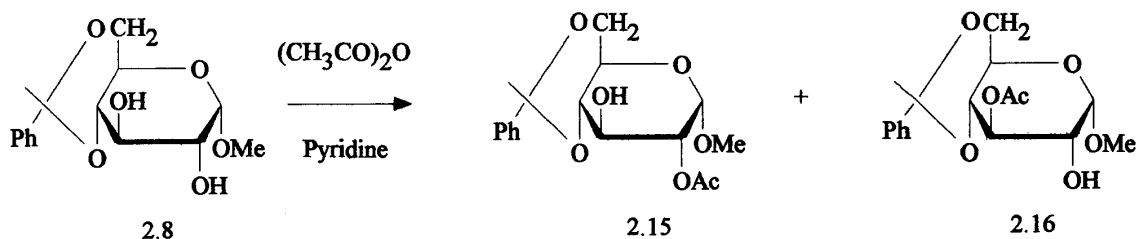
C1 conformation (2.14)

### 3. 二級水酸基

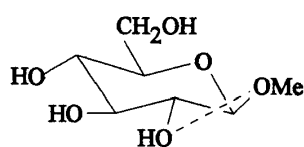
メチル 4,6-O-ベンジリデン- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.8) とメチル 4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.9) の二級水酸基の反応性の違いを利用した、選択的エステル化反応について検討した報告がある<sup>7)</sup>。 $\alpha$ -配糖体 (2.8) をピリジン中で酸ハライドの一主であるアセチルクロリドと低温で反応させると、主生成物としてメチル 2-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.15) が、また副生成物としてメチル 3-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.16) が生成する。しかし、2.8をピリジン中無水酢酸と反応させると、生成物の比は逆転し、3-O-アセチル誘導体 (2.16) が主生成物となる。一方、メチル 4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.9) をピリジン中酸無水物である無水酢酸と反応させると、メチル 2-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.17) よりもメチル 3-O-アセチル-4,6-

O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.18) が少し多く生成し、その選択性が  $\alpha$ -D-グルコピラノシドに対してほど高くないことを示している。酸ハライドでも同様で、3-エステル (2.18) の収量が 2-エステル (2.17) の収量を若干上回る結果となる。

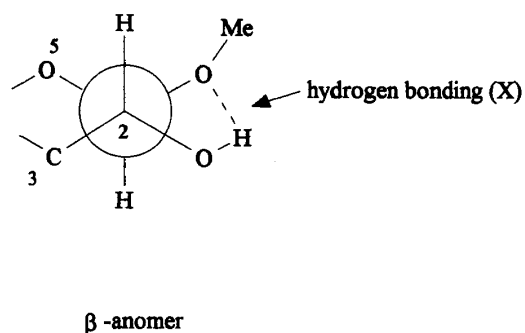
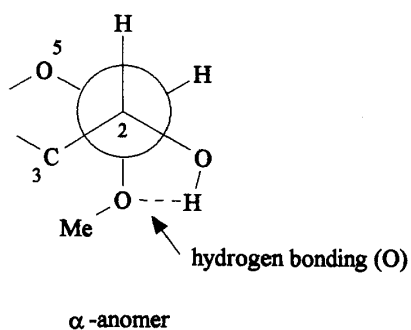
グルコース誘導体の  $\alpha$ -配糖体においても  $\beta$ -配糖体においてもその HO-3 の環境は、立体的にも静電子的にも本質的には同じであると考えられ、 $\beta$ -配糖体においては、HO-3 の反応性は HO-2 の反応性に僅かに優るが、その相違は、エステル化試薬の立体的な性質に主に依存するものと考えられる。事実、嵩ばる官能基をもつエステル化試薬に対しては、選択性が増す傾向にある。 $\alpha$ -配糖体において、HO-2 の反応性は、 $\beta$ -配糖体における HO-3 の反応性の高さに比べてずっと高く、また選択性に富むものである。この理由は、環内酸素 (O-5) の存在のため C-1-C-5 間の原子間距離が C-1-C-2 間の原子間距離と異なり、分子の対称性を失うため、HO-2 が C-1 位の



(possible intramolecular hydrogen bonding)



(impossible intramolecular hydrogen bonding)



equatorial に配向した MeO-基との間では分子内水素結合を取る距離になく、分子内水素結合できないが、axial に配向した MeO-基との間では分子内水素結合する距離内にあり、分子内水素結合することが可能になる。その結果、HO-2 の酸素の電気陰性度が高くなり、pyridinium ion の攻撃を受けやすく

なるためであると考えられる。

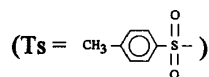
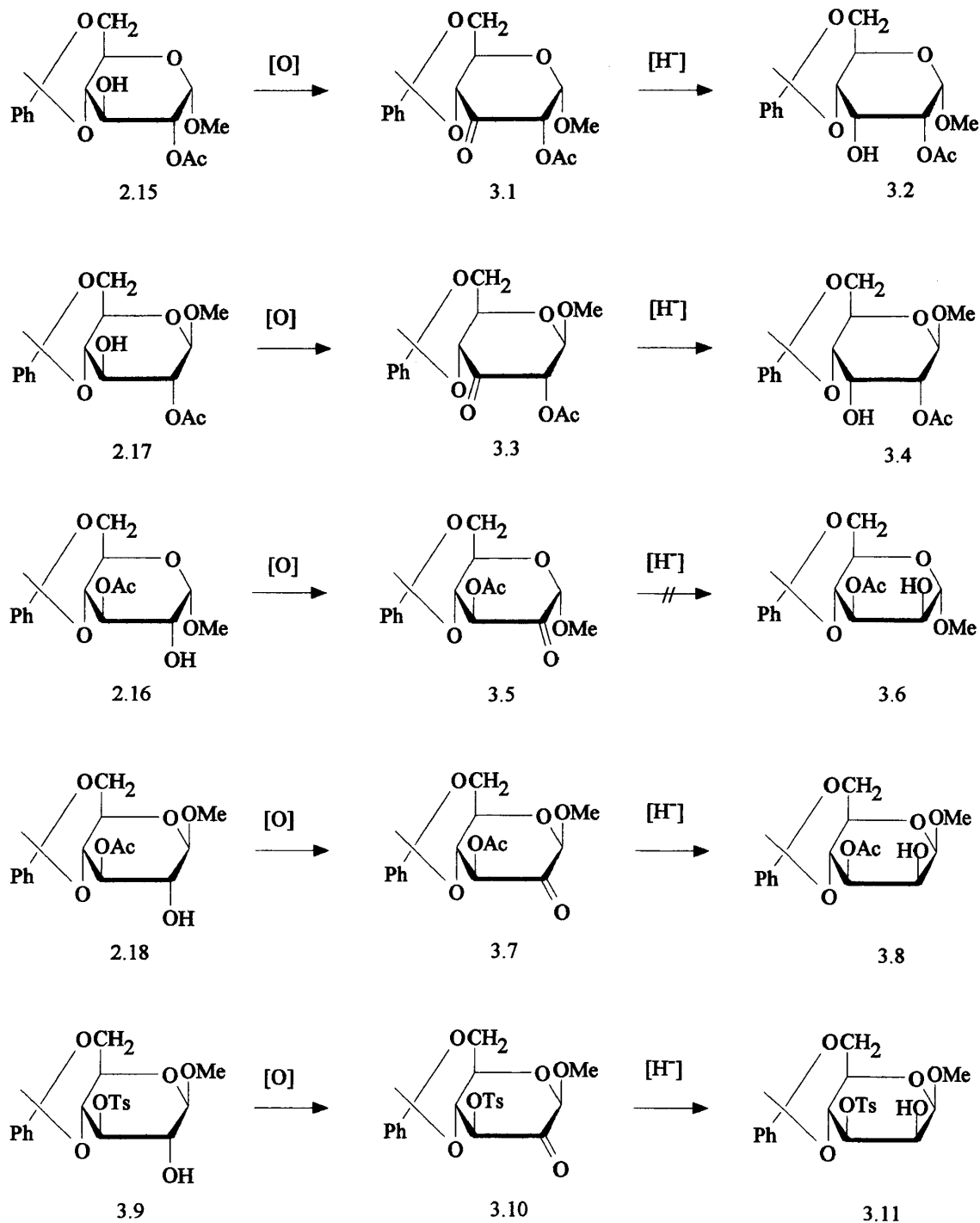
### III. 水酸基の化学修飾

#### 1. 水酸基の酸化還元法による反転

C-3 位に水酸基をもつメチル 2-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-α-D-グルコピラノシド (2.15) とメ

チル 2-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン-β-*D*-グルコピラノシド (2.17) とは, DMSO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> で酸化して水酸基をカルボニル基 (3.1, 3.3) に変え, 続いて水素化ホウ素ナトリウムで還元すると, 両方ともグルコースのエピマーであるアロース誘導体 (3.2, 3.4) が選択的に得られる<sup>8)</sup>。

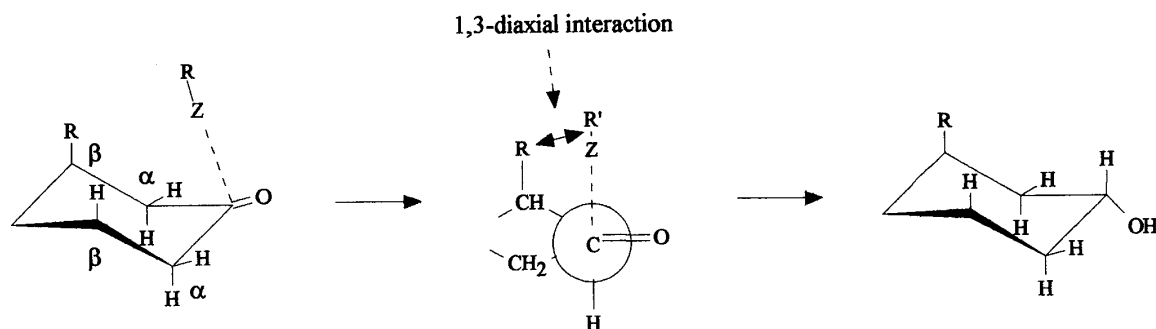
すなわち, C-3 位の equatorial 水酸基が, ケトンを経て axial 水酸基となり, その配向が変わる結果となる。これは, 希少糖アロースを合成する際の常法となっている。一方, C-2 位に水酸基をもつメチル 3-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン-α-*D*-グルコピラノシド (2.16) とメチル 3-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリ



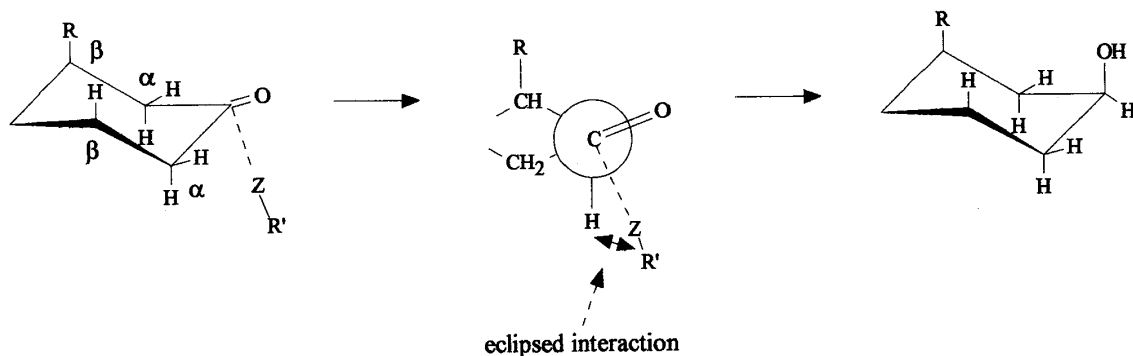
デン-β-D-グルコピラノシド (2.18) の酸化により得られるケトン (3.5, 3.7) は、還元により, axial 水酸基を有するマンノース誘導体 (3.6, 3.8) が生成するものと期待されたが, 3.5の還元反応からはグルコースのみで, マンノースは全く生成していない。メチル 4,6-O-ベンジリデン-3-O-メチル-β-D-グルコピラノシド (2.18) やメチル 4,6-O-ベンジリデン-3-O-*p*-トリルスルフォニル-β-D-グルコピラノシド (3.9) の連続的酸化還元では, 期待通り 2-ケトン (3.7, 3.10) を経て, β-D-マンノース誘導体 (3.8, 3.11) が生成するが, その選択性は低いものである。しかし, β-D-マンノース誘導体の調製の煩雑さと困難さのため, このグルコースからマンノースへの選択的エステル化を経た連続的酸化還元法もまた有用なものとなっている<sup>9)</sup>。

上の水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応の反応機構<sup>9)</sup>を検討してみる。現在までに, 立体配座を固定したシクロヘキサノン誘導体の研究から, 次のようなことが明らかになっている。下図に示した

axial attack 機構のように, カルボニル基に対して還元剤が環の上側から攻撃し, equatorial の水酸基を生成する場合を“axial”攻撃, equatorial 機構のように, 還元剤が環の下側から攻撃し, axial の水酸基を生成する場合を“equatorial”攻撃と呼び区別されている。図に示すように, “equatorial”攻撃では, カルボニル基に対して, α-位の axial 水素と還元剤との間に生ずる二つの重なり型相互作用 (eclipsed interaction) が存在することとなり, 還元剤の攻撃は, その立体障害により妨げられる。一方, “axial”攻撃では, 還元剤は α-位の axial 水素の反対側から近づくので, “equatorial”攻撃と違って重なり型相互作用は存在しない。それ故, β-位に axial 配向した大きな置換基が存在しなければ, “axial”攻撃が優先することとなり, equatorial 水酸基が生成することになる。一方, β-位に大きな axial 置換基が存在すれば, “axial”攻撃では, 還元剤と大きな置換基との間で強い 1,3-diaxial 相互作用が働くことになり強い立体障害の原因となる。しかし,



### Axial Attack



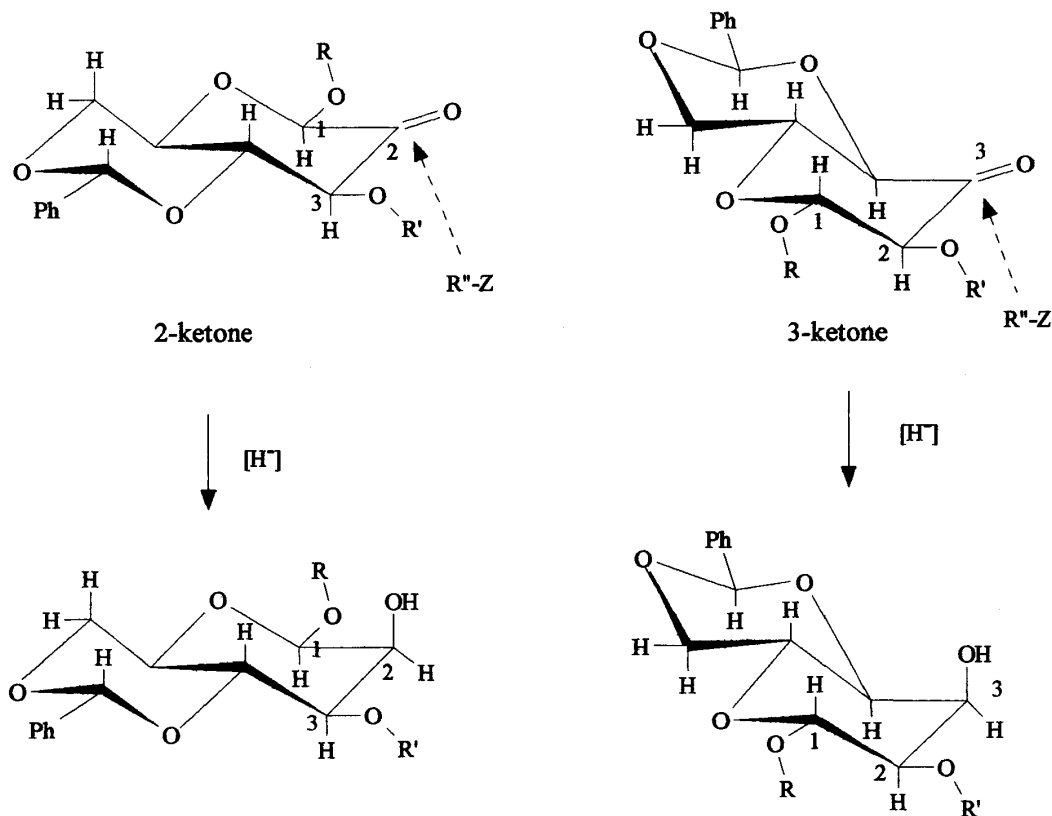
### Equatorial Attack



“equatorial” 攻撃では還元剤は  $\beta$ -位の置換基とは反対側から攻撃してくるので充分距離が離れていて、立体障害の原因とはならないから、還元剤の攻撃は妨げられない。それ故、この場合では、“axial” 攻撃は妨げられ、“equatorial” 攻撃がおこり、axial 水酸基が生成する反応経路が、優先されることとなる。

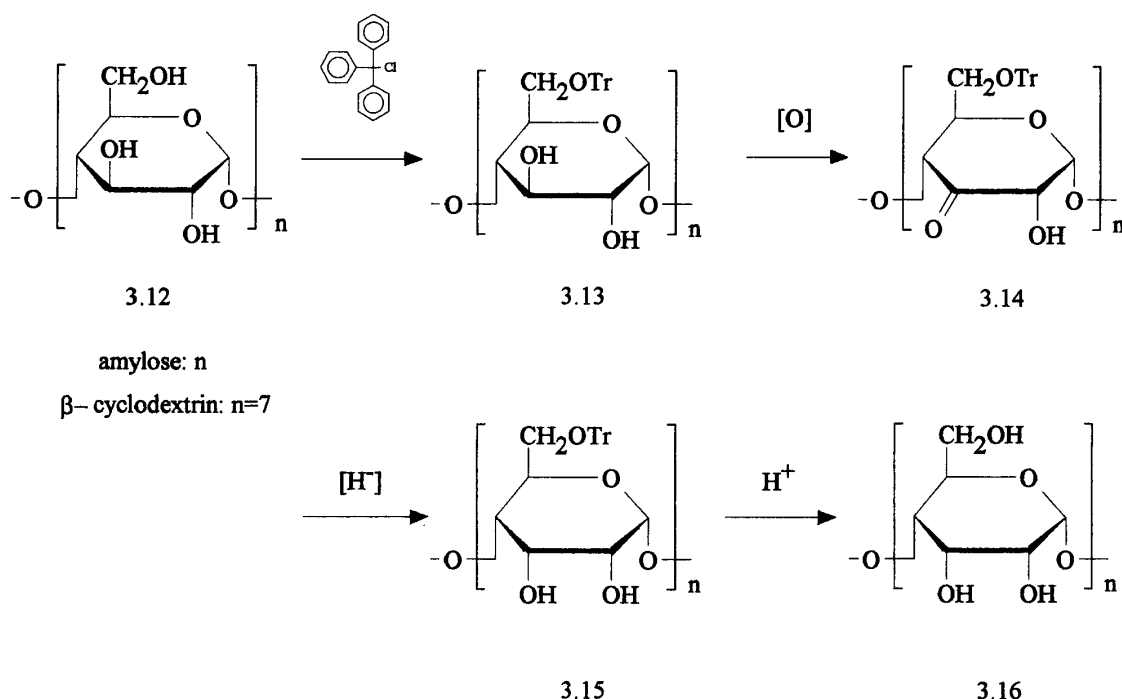
このシクロヘキサノン誘導体の還元研究の成果を、糖ケトンに対する水素化ホウ素ナトリウムの攻撃の機構に適用してみると、 $\alpha$ -グルコシドの 3-ケトン誘導体 (3.1) の還元では、カルボニル基に対して  $\beta$ -位に、axial の水素と axial の MeO-基をもつため、還元試薬の環の下側 (MeO-基と同じ側) からの攻撃 (“axial” 攻撃) が妨げられ、“equatorial” 攻撃がおこるため axial の水酸基が生成する。これは、上に述べたシクロヘキサノンの還元における考察でうまく説明できる。特に、エピマーがただ一種類だけしか生成しないという事実は、C-1 位の axial に配向した MeO-基の酸素の静電子効果が加わるためと考えられる。また  $\alpha$ -D-グルコシドの 2-ケトン誘導体 (3.5) の還元では、カルボニル基に対して、 $\alpha$ -位に axial の水素と axial の MeO-基をもつため、3-ケトンの場合と異なり、還元試薬は環の上側から攻撃し、“axial” 攻撃が優先する結果となり、equatorial 水酸基が生じる。これもシクロヘキサノ

ンの還元結果とうまく一致する。最も興味深いのは、下図に示した  $\beta$ -グルコシドのケトンの還元の場合であり、2-ケトンおよび 3-ケトンの場合とも “equatorial” 攻撃が優先することである。シクロヘキサノンの還元結果から還元剤の攻撃機構を考えると、2-ケトンおよび 3-ケトンの場合、両方ともに  $\alpha$ -位および  $\beta$ -位に axial の水素があり、また  $\beta$ -位に大きな axial 配向をした官能基がないので、立体障害はそれほどなく、“axial” 攻撃が優先され、equatorial 水酸基をもつ化合物が生成すると予測されるからである。実際は “equatorial” 攻撃が優先することとなり、axial 水酸基をもつ化合物がより多く生成するので、“axial” 攻撃が、別のなんらかの立体的因子により、阻害を受けるものと考えられることができる。糖ケトンは、シクロヘキサノンと違い多価アルコール化合物なので、equatorial に配向  $\alpha$ -位の水酸基の酸素と還元試薬との間に、gauche 相互作用の存在が考えられる。それ故、“equatorial” 攻撃が優先されるのは、 $\beta$ -位の axial 水素と  $\alpha$ -位の equatorial の酸素と試薬間の相互作用の合せたものが、 $\alpha$ -位の axial 水素と試薬との相互作用より大きいいため、 $\beta$ -位に大きな axial の置換基が存在しなくとも、“equatorial” 攻撃が優先されるものと結論付けることができる。



このように選択的に水酸基に保護基を導入し、次に連続的に酸化還元を行うことで、グルコース残基の代わりに、アロース残基をデンプンの成分の一つであるアミロースに導入することができる<sup>10)</sup>。アミロース (3.12) の C-6 位の水酸基が一級水酸基で反応性に富むことを利用して、C-6 位を選択的にエーテル化して 6-*O*-トリチルアミロース (3.13) を調製する。続いて C-2 位を選択的に酸化し、3-ケトリチルアミロース (3.14) となし、次いで水素化ホウ素ナトリウムで還元してトリチルアロース誘導体 (3.15) を得る。最後に脱トリチル化して目的の化合物 (3.16) とする。このアロース残基をもつアミ

ロースは、グルコースの残基のみからなるアミロースと異なり、ヨウ素複合体を形成しない。これはアミロースはグルコースと異なり、C-3 位に axial 水酸基を含むため、親水部が疎水部を覆うように広がり、アミロースの物理化学的性質が変化したものと考えられる。同様の結果<sup>10)</sup> が最近食品添加物として広範囲に利用されている  $\beta$ -シクロデキストリン (グルコースが 7 個環状で  $\alpha$ -1,4 結合した非還元性環状オリゴ糖) の場合にも得られ、グルコース残基のみからなるシクロデキストリンと違い、アロース残基をもつシクロデキストリンは疎水性の試薬を内部抱接しない結果となった。

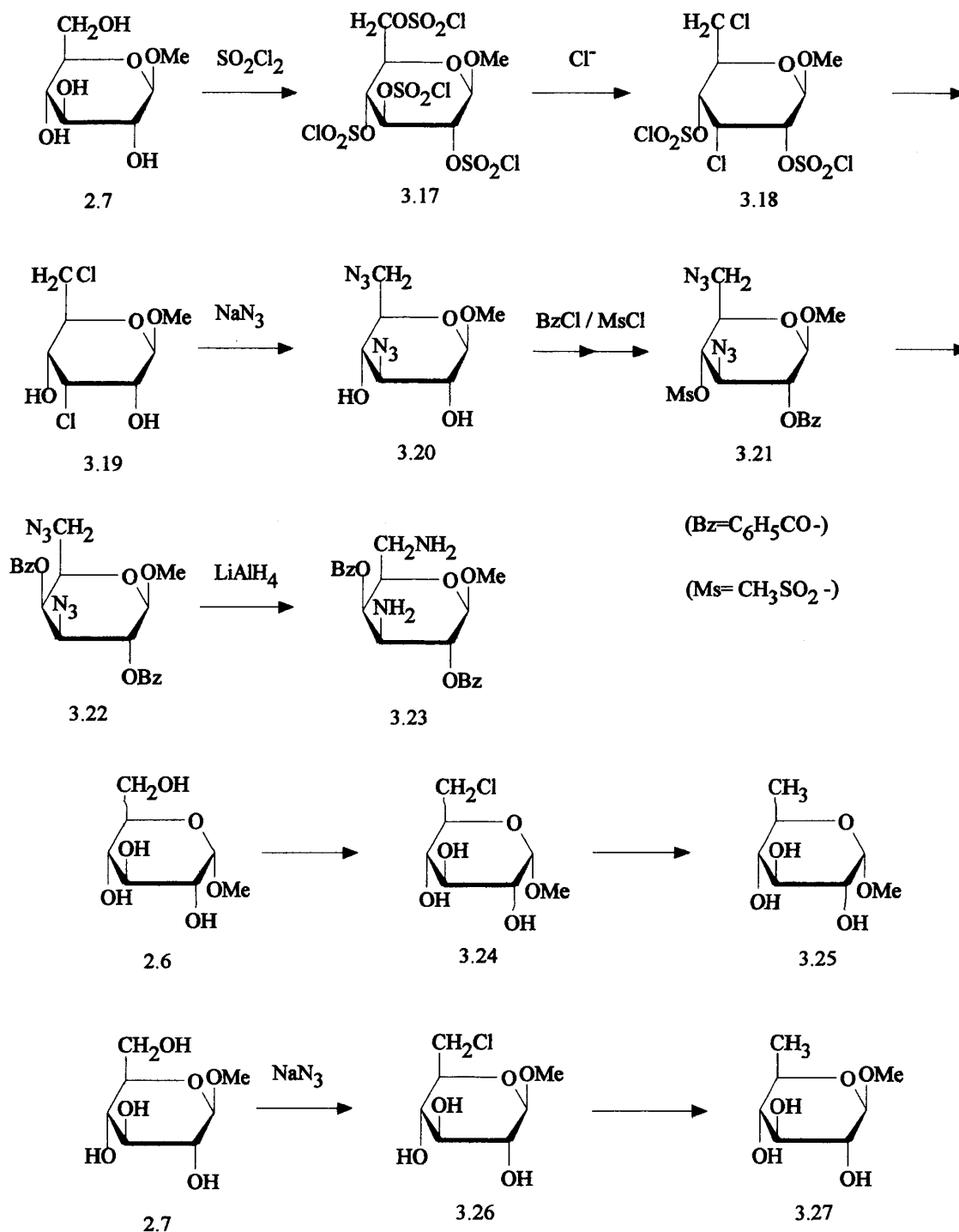


## 2. 水酸基の他の官能基への変換

アミノ基をもつアミノ糖や、デオキシ基をもつデオキシ糖など、水酸基以外の置換基を含む糖誘導体も自然界には多く存在する。化学的には、電子吸引性の強い官能基を変換したい水酸基に導入すれば、二分子求核置換 ( $S_N2$ ) 反応により、目的とする官能基に対する前駆体を合成することが可能である。例えば、アジド基やクロル基で水酸基を置換した後に還元すれば、それぞれ、アミノ基やデオキシ基を導入することができる。

例えば 3,6-ジアミノガラクトース (3.23) はグルコースより初めて合成された<sup>11)</sup>。メチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.7) をスルフリルクロリドと反応させると、低温ではスルフリルエステル基をもつグルコース (3.17) が生成するが、徐々に温度を上げ

るとスルフリルエステル基が脱離基として働き、クロロイオンが求核試薬として働くため、いわゆる  $S_N2$  反応が起こり、立体障害の少ない C-6 位と C-3 位にクロル基が導入されるとともに、グルコースからアロースへと水酸基の配向が変わり、アロース誘導体 (3.18) となる。この脱アシル化合物 (3.19) の塩素を窒化ナトリウムにより  $S_N2$  反応することで C-6 位と C-3 位にアジド基をもつ化合物 (3.20) を合成することができる。その際、アロースからグルコースへと構造が変化する。グルコースの C-4 位の水酸基を反転させるとガラクトースが得られるので、HO-2 をベンゾイル基で保護した後、HO-4 に電気陰性度の高いメタンスルフォニル基を導入し、化合物 (3.21) とする。次いでこれをナトリウムベンゾエートと反応させると、C-4 位で  $S_N2$  反応が起



こり, equatorial 水酸基は axial 水酸基となり, 目的のガラクトースタイプの立体構造 (3.22) となる。これを水素化リチウムアルミニウムで還元すると目的のジアミノ糖 (3.18) が得られる。

メチル  $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.6) やメチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.7) の C-6 位をクロル化 (3.24, 3.26) し、水素化リチウムアルミニウムで還元すると、C-6 位にデオキシ基をもつメチル 6-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (3.25) とメチル 6-

デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (3.27) がそれぞれ得られる<sup>12)</sup>。

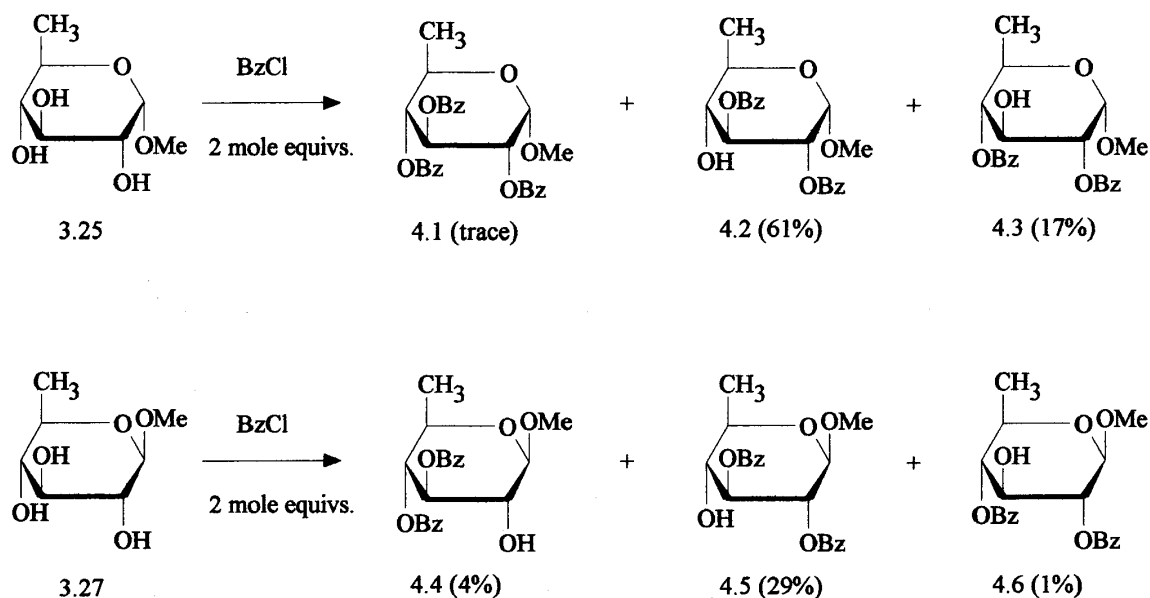
#### IV. 選択的エステル化反応

### 1. 六員環でグルコ型の立体配置をもつ糖類

メチル 6-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (3.25)  
とメチル 6-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド (3.27)  
を2モル当量のベンゾイルクロリドとピリジン中、  
-40°C で反応させ、生じた生成物をシリカゲルカ

ラムで分離すると、3, 25から微量のトリベンゾエート (4.1) と2, 3-ジベンゾエート (4.2) が61%の収率で、また 2, 4-ジベンゾエート (4.3) が17%の収率で得られる<sup>13)</sup>。ジベンゾエートの収率から判断して、3, 25の二級水酸基のベンゾイルクロリドに対する相対的反応性の順序は、HO-2>HO-3>HO-4 であると考えられる。Williams と Richardson<sup>14)</sup> もまた、メチル  $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.6) の選択的ベンゾイル化で、同じ結果を得ている。このことは、C-5 位の置換基がメチル (-CH<sub>3</sub>) であれヒドロキシメチル (-CH<sub>2</sub>OH) であれ、ベンゾイル化反応においては、反応性の順序に影響を与えないことを示している。一方、 $\beta$ -D-グルコピラノシド (3.27) の2モルベンゾイル化反応では、3, 4-ジベンゾエート (4.4, 4%) や2, 3-ジベンゾエート (4.5, 29%) が2, 4-ジベンゾエート (4.6, 1%) とともに生成する。それ故、3, 27の二級水基の相対的反応性の順

序は、HO-3>HO-2>HO-4 の順であると考えられる。 $\alpha$ -誘導体のベンゾイル化反応と  $\beta$ -誘導体のベンゾイル化反応で反応全体の収率を比較すると、 $\alpha$ -誘導体では78%、 $\beta$ -誘導体では57%となり、前者のベンゾイル化反応が、後者のそれより早く起こることが明かである。 $\alpha$ -および  $\beta$ -誘導体とも HO-4 の反応性が、最も低く、 $\alpha$ -誘導体においては HO-2 の反応性は、HO-3 より高く、 $\beta$ -誘導体においては HO-3 の反応性が HO-2 の反応性より高いという逆の結果が得られる。これは、 $\alpha$ -誘導体では C-1 位の axial の MeO-基と C-2 位の HO-基の間に分子内水素結合が存在するため、HO-2 の反応性が HO-3 より高められたものと考えられるが、 $\beta$ -誘導体では C-1 位の equatorial の MeO-基と C-2 位の HO-基との間に分子内水素結合の存在が考えられず、そのため、HO-2 の反応性がより高められるという結果に至らなかったであろう。

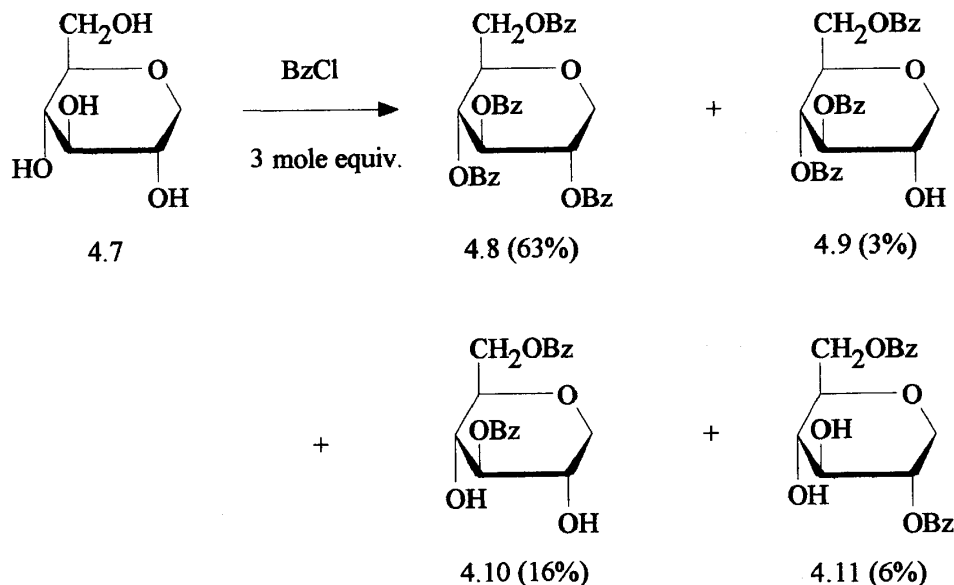


スルホン酸エステルであるメタンスルホン酸クロリドとメチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド (2.7) との選択的エステル化反応では、HO-4 の反応性が最も高いという結果が報告<sup>15)</sup> されている。

1, 5-アンヒドロ-D-グルシトール (4.7) を3モル当量のベンゾイルクロリドとピリジン中で  $-40^{\circ}\text{C}$  で反応させ反応生成物を単離すると、2, 3, 6-トリベンゾエート (4.8, 63%), 3, 4, 6-トリベンゾエート (4.9, 3%), 3, 6-ジベンゾエート (4.10, 16%), 2, 6-ジベンゾエート (4.11, 6%) の割合で生成する。4.7 の2モル当量のベンゾイルクロリドによる反応では、2, 3, 6-トリベンゾエート (4.8, 8%), 3, 4, 6-

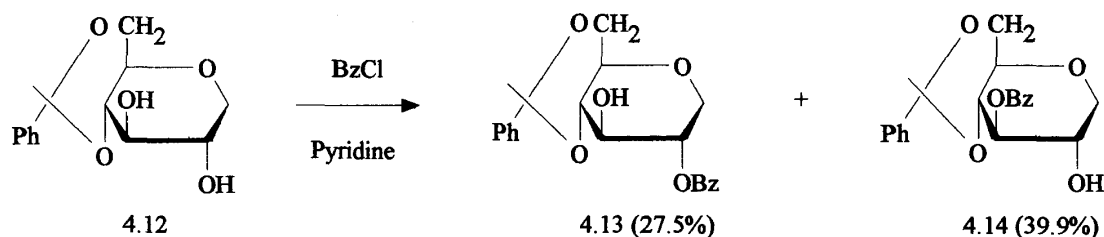
トリベンゾエート (4.9, 1%), 3, 6-ジベンゾエート (4.10, 34%), 2, 6-ジベンゾエート (4.11, 5%) の割合で生成する。トリおよびジベンゾイル化での主生成物が、それぞれ2, 3, 6-トリベンゾエートと3, 6-ジベンゾエートであるという事実は、4.7の水酸基のベンゾイルクロリドに対する相対的反応性の順序が、HO-6>HO-3>HO-2>HO-4 であることを示している<sup>16)</sup>。

このように、HO-4 の反応性が他の糖水酸基の反応性と比べて最も低いのは、六員環構造をもつ  $\alpha$ -型グルコシドに特徴的なものと考えられる。この理由は、3, 25や4.7では C-5 位にある C-メチル基



( $\text{CH}_3\text{-C-}$ ) やベンゾイルオキシメチル基 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_2$ ) による C-4 位の隣接水酸基に対する立体障害のためであると結論付けることができる。4.7 は C-1 位にアグリコンをもたないため、HO-2 は分子内水素結合に関与しないものと考えられ、その 4.7 の HO-3 の反応性が HO-2 よりも高いという結果は、注目すべきもので、C-1 位の  $\text{MeO-}$  基と C-2 位の HO-基の間に分子内水素結合の存在が考えられる 3.25 では、反応性は HO-2 のほうが HO-3 より高く、分子内水素結合の存在により C-2 位の水酸基の反応性が高められることが証明されたことになる。

メチル 4,6,-*O*-ベンジリデン- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (2.8) のベンゾイルクロリドとの 1 モル反応では、その水酸基の反応性の順序は、HO-2 > HO-3 であり、その  $\beta$ -異性体 (2.9) では逆の結果、HO-3 > HO-2 という水酸基に対する反応性の順序が得られている<sup>17)</sup>。また、分子内水素結合が存在しない 1,5-アンヒドロ-4,6,-*O*-ベンジリデン-D-グルシトール (4.12) の 1 モル当量のベンゾイルクロリドとの反応では、2-ベンゾエート (4.13) の収率が 3-ベンゾエート (4.14) の収率より低いので、4.12 の水酸基の反応性の順序は、HO-3 > HO-2 である<sup>18)</sup>。

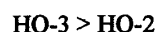
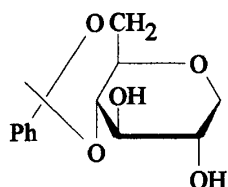
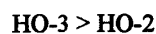
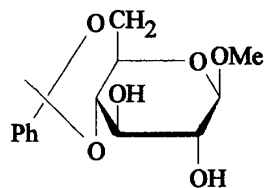
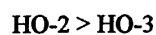
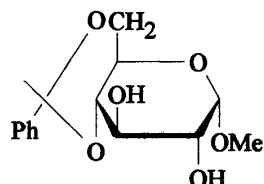
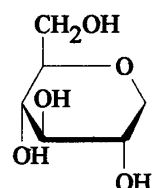
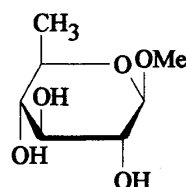
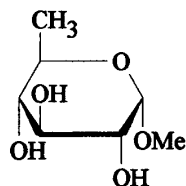


ベンゾイルクロリドに対する、六員環をもつグルコシドのピリジン中でのエステル化反応に対する結果を、次頁の図にまとめた。 $\alpha$ - と  $\beta$ -誘導体を比較すると、 $\alpha$ -誘導体のほうが反応速度が早い (エステル化され易い) 傾向にあり、個々の水酸基では、一級水酸基は二級のものより反応性に富むが、 $\alpha$ -、 $\beta$ -グルコシドの両方とも HO-4 の反応性が最も低い。 $\beta$ -配糖体の場合では、HO-3 は立体障害が最も低い水酸基であると考えられ、その予想通り HO-3 は HO-2 より反応性が高い傾向にある。一方、 $\alpha$ -配糖体のように分子内に水素結合の関与が考えられる場

合では、HO-2 の反応性が活性化され、HO-3 より高い反応性を示すものと結論付けられる。

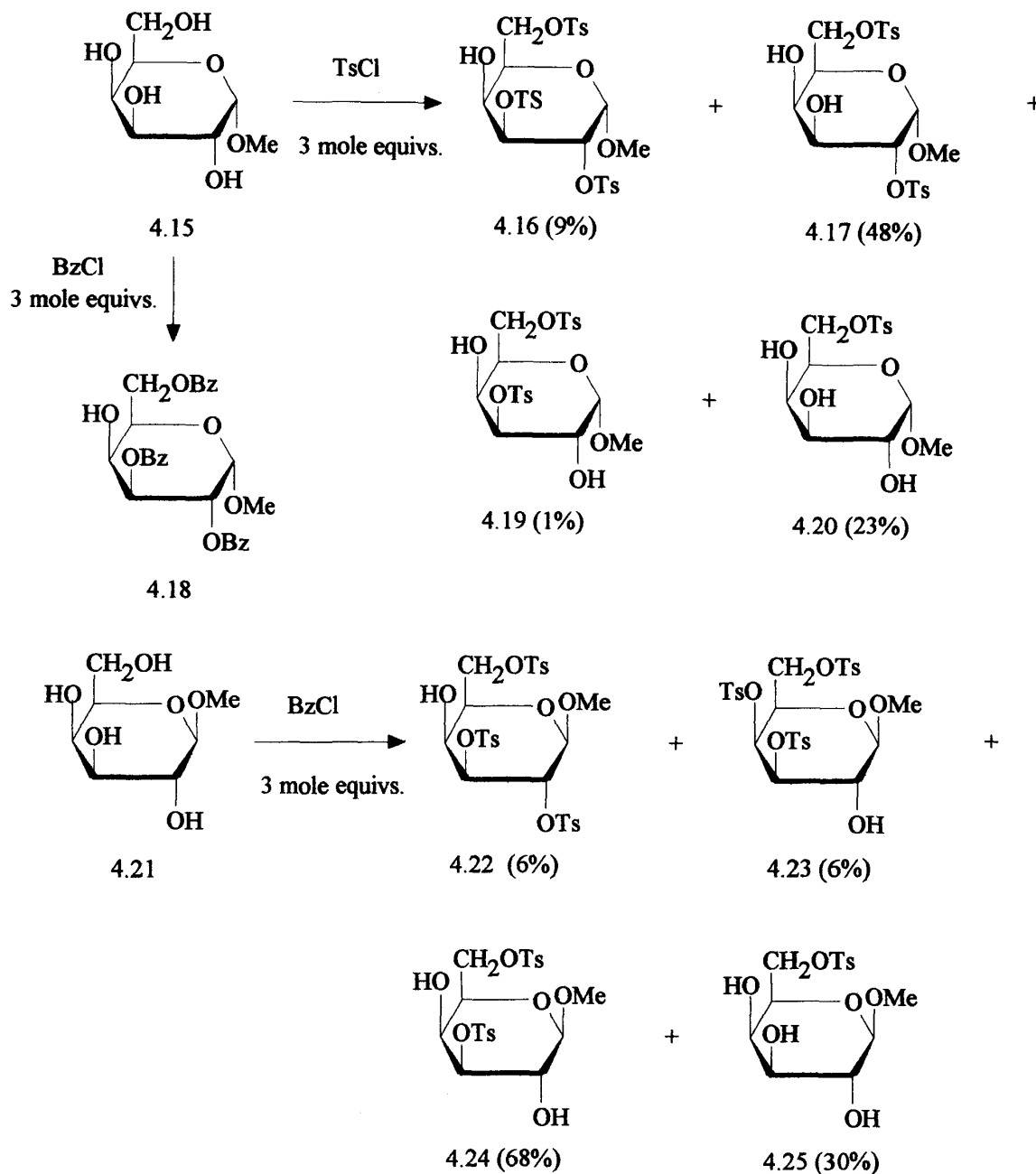
## 2. 六員環でガラクト型の立体配置をもつ糖類

メチル  $\alpha$ -D-ガラクトピラノシド (4.15) を 3 モル当量のベンゾイルクロリドとピリジン中で反応させると、HO-4 が置換されていないメチル 2,3,6-トリ-*O*-ベンゾイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシド (4.18) が選択的に高収率で得られる<sup>19)</sup>。この HO-4 の低反応性は、先に述べたグルコ型の糖誘導体にも共通のものである。4.15 を 3 モル当量の *p*-トルエンスルフォニルクロリドとピリジン中で反応させると、



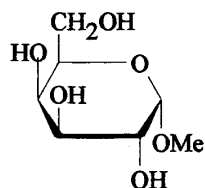
2,3,6-トリトシレート (4.16, 9%), 2,6-ジトシレート (4.17, 48%), 3,6-ジトシレート (4.19, 1%), 6-トシレート (4.20, 23%) が生成する<sup>20)</sup>。この結果より, 4.15の *α*-トルエンスルフォニルクロリドに対する水酸基の相対的反応性の順序は, HO-6 > HO-2 > HO-3 > HO-4 となる。一方, メチル  $\beta$ -D-ガラクトピラノシド (4.21) を3モル当量の *α*-トルエンスルフォニルクロリドとピリジン中で反応させると, 2,3,6-トリトシレート (4.22, 6%), 3,4,6-トリトシレート (4.23, 6%), 3,6-ジトシレート (4.24, 68%) と 6-トシレート (4.25, 30%) が生じる<sup>20)</sup>。また, 4.21の2モル当量の *α*-トルエンスルフォニルクロリドとの反応では, 6-トシ

レート (4.25) が主生成物となる。このことから, 4.21の *α*-トルエンスルフォニルクロリドに対する水酸基の相対的反応性の順序は, HO-6 > HO-3 > HO-2 > HO-4 である。同じような結果がアグリコンをもたない 1,5-アンヒドロ-D-ガラクトチール (4.29) で得られている<sup>21)</sup>。このように, アグリコンをもたないか, あるいは  $\beta$ -結合しているのでアグリコンが equatorial 配向もつ糖誘導体では, HO-3 の反応性が HO-2 より高いという結果になると考えられる。1,5-アンヒドロ-4,6-O-ベンジリデン-D-ガラクトピラノシド (4.26) の1モル当量のベンゾイルクロリドとの反応では 3-ベンゾエート (4.28) の収率 (96.1%) が 2-ベンゾエート (4.27) の収

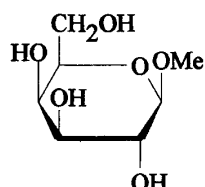


率 (0.8%) より高くなる<sup>22)</sup>。また、メチル 4,6-O-ベンジリデン- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシド<sup>23)</sup> (4.30) とベンジル 4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド<sup>24)</sup> (4.32) の選択的ベンゾイル化反応では、二級水酸基の相対的反応性の順序は、ともに HO-3 > HO-2 になる。 $\alpha$ -配糖体 (4.30) の反応では、3-ベンゾエートの収率は50%以下であるが、アグリコンが $\beta$ -結合しているメチル $\beta$ -D-配糖体 (4.31) やベンジル $\beta$ -D-配糖体 (4.32) では、3-ベンゾエートの収率が、60-80%であるのに対して、アグリコンをもたないアンヒドロ糖 (4.26) の反応にいたっては、3-ベンゾエートの収率は96%と殆ど定量的に反

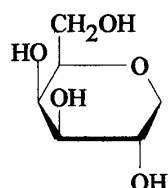
応が進むことが分かる。ガラクト型の選択的エステル化反応の結果をまとめると次頁の図のようになる。 $\alpha$ -および $\beta$ -配糖体の両方とも HO-4 の水酸基は最も低い反応性を示す。また、4,6-位に官能基が存在しない場合は、存在する二つの分子内水素結合のうち、HO-3 と HO-4 の間の分子内水素結合より、 $\alpha$ -配糖体で可能であると考えられる C-1 位の MeO-基と HO-2 間の分子内水素結合の方が、隣接の水酸基の反応性を高める傾向にあるものと考えられる。しかし、4,6-O-ベンジリデン誘導体の場合では、C-4 位の置換基が固定されていて自由に回転しないので、C-1 位に置換していて自由に回転する MeO-基と異



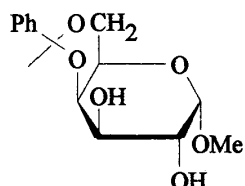
HO-2 &gt; HO-3 &gt; HO-4



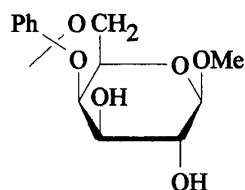
HO-3 &gt; HO-2 &gt; HO-4



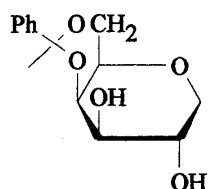
HO-3 &gt; HO-2 &gt; HO-4



HO-3 &gt; HO-2



HO-3 &gt; HO-2



HO-3 &gt; HO-2

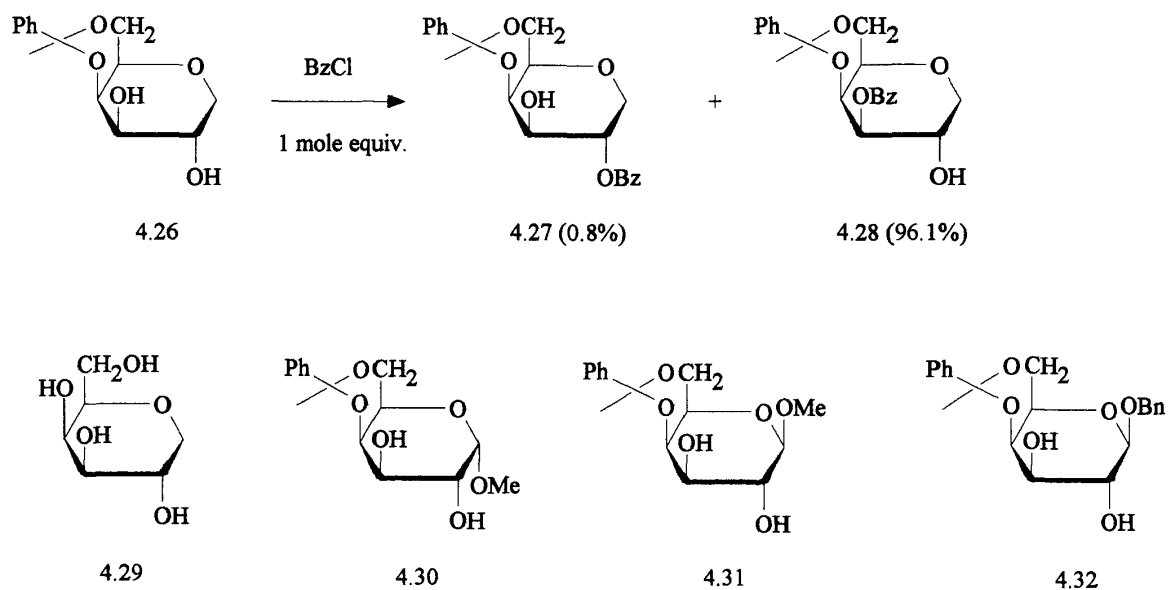
なって、C-4 位の置換基は、嵩ばらないでコンパクトにまとまっており、隣接する HO-3 へのエステル化試薬の接近を妨げないと考え、HO-4 に官能基が導入されることで O-4 の電気陰性度が高められると、水素結合する力が増すと推定されるので、HO-3 の反応速度が HO-2 に比較して早くなると考えられる。

### 3. 六員環でマンノ型の立体配置をもつ糖類

マンノース誘導体の選択的エステル化反応では、 $\beta$ -配糖体の調製が煩雑で困難なため、 $\alpha$ -配糖体の報告が殆どである。メチル  $\alpha$ -D-マンノピラノシド (4.33) の 3 モル当量のベンゾイルクロリドとの反応では、2,3,6-トリベンゾエート (4.34, 57%) と 3,6-

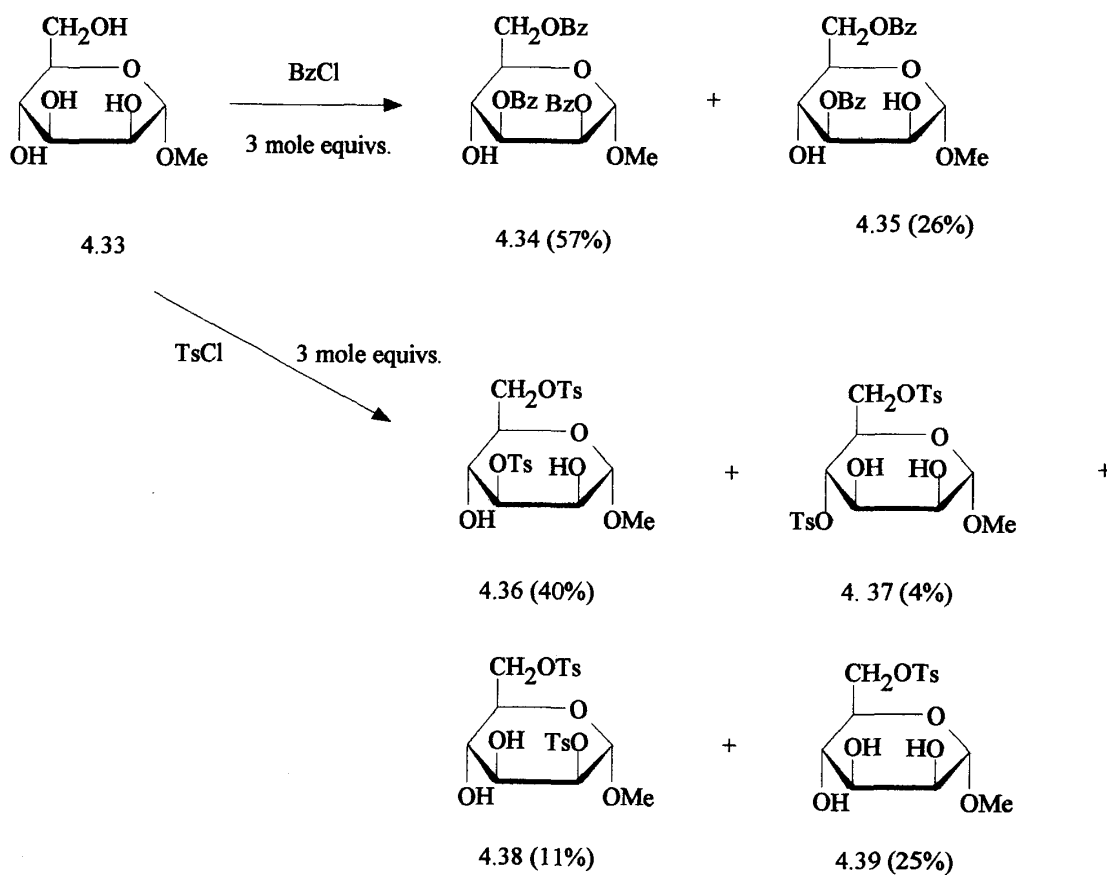
ジベンゾエート (4.35, 26%) が生成することから、マンノース配糖体 (4.33) の水酸基のベンゾイルクロリドに対する相対的反応性の順序は、HO-6 > HO-3 > HO-2 > HO-4 であると報告されている<sup>14)</sup>。メチル  $\alpha$ -D-マンノピラノシド (4.33) の 3 モル当量の *p*-トリルスルフォニルクロリドに対する選択的エステル化反応では、3,6-ジトシレート (4.36, 40%)、4,6-ジトシレート (4.37, 4%)、2,6-ジトシレート (4.38, 11%) と 6-トシレート (4.39, 25%) が生成する。それ故、メチル  $\alpha$ -D-マンノピラノシドの水酸基の *p*-トリルスルフォニルクロリドに対する反応性の順序は、ベンゾイルクロリドによる反応と同じ結果で、HO-6 > HO-3 > HO-2 > HO-4 の

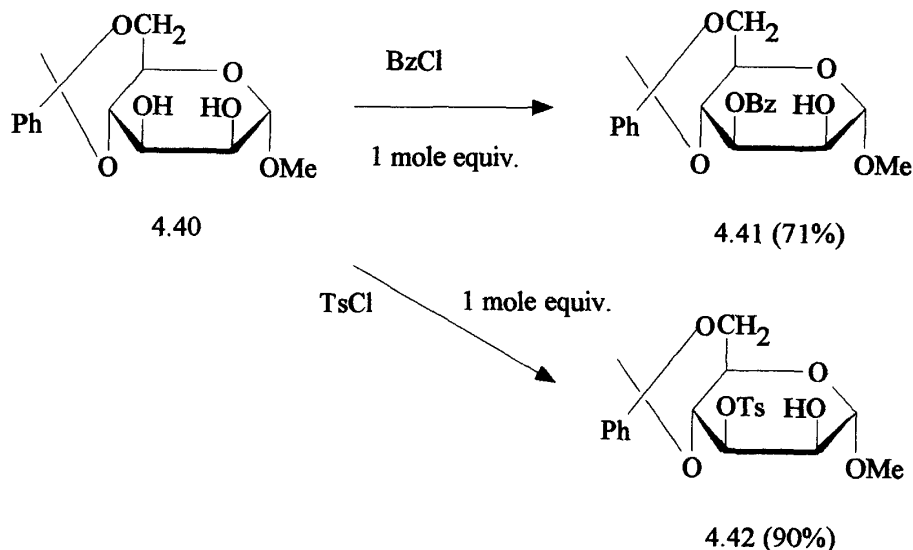


(Bn=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-)

順となる<sup>25)</sup>。メチル 4,6-*O*-ベンジリデン- $\alpha$ -D-マンノピラノシド (4.40) の 1 モル当量のベンゾイル化反応では、3-ベンゾエート (4.41) が、また 1 モル当量のトシル化反応では、3-トシレート (4.42) が高収率 (70–90%) で得られ、HO-3 の選択的性が極

めて高いことを示している<sup>26)</sup>。マンノース誘導体の場合では、 $\beta$ -配糖体の選択的エステル化に対するデータが乏しいが、 $\alpha$ -マンノシドの水酸基の反応性については、やはり HO-4 が最も低い反応性を示す。HO-2 と HO-3 の反応性の比較では、HO-3 が HO-2





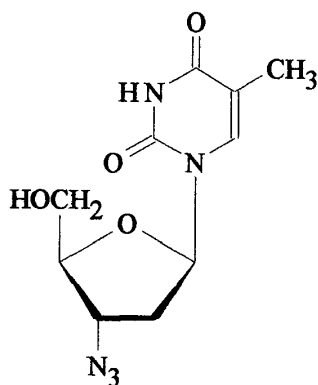
比べて、より早くエステル化されていることから、HO-3の方がHO-2のそれと比べて相対的反応性が高いといえる。このように、HO-4が保護されているので、HO-2とHO-3の反応性が直接比較できる利点がある4,6-*O*-ベンジリデン誘導体でもHO-3の相対的反応性が高いという、同様の結果が得られたことになる。

## V. おわりに

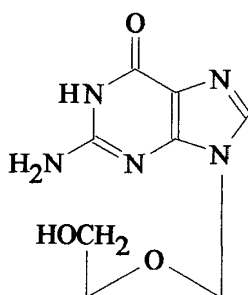
六員環をもつグルコース誘導体の選択的エステル化反応での法則性について考えてみると、 $\alpha$ -D-グルコピラノシドよりも $\beta$ -D-グルコピラノシドの方が熱力学的に安定であると考えられており、これは $\beta$ -D-グルコピラノシドの水酸基が全てequatorial配向にあるので、他の官能基から最も遠ざかる位置にあり、最も立体障害が少ない状態にあるからである。それ故、例えばメチル $\beta$ -D-グルコピラノシドの場合では、その二級水酸基は、他の六員環配糖体と比較して、最も立体障害が少ないものと考えられるので、選択的エステル化の際の糖類における二級水酸基の反応性の基準化合物となるものとして考えると、メチル $\alpha$ -D-グルコピラノシドとの違いはC-1位のMeO-基の配向だけである。そこで $\alpha$ -および $\beta$ -グルコピラノシド間でのHO-2の反応性の違いを、C-1位のaxial配向したグルコシド性のMeO-基と、C-2位のHO-基間の分子内水素結合の存在による電荷の局在化で説明しようという試みがなされてきた。このような分子内水素結合が存在すると、隣接の二級水酸基のエステル化反応において、その反応性が高められ、それに関与する水酸基が、早くエステル化され

るという結論を導きだすことができる。メチル $\alpha$ -D-ガラクトピラノシドでは、MeO-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-OHとHO-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-OHのように二つの分子内水素結合が可能であり、グルコシド性の前者が、後者よりも強く隣接する水酸基(HO-2)の反応性を活性化するが、これはMe-基の+I効果によるものと考えられる。しかし4,6-*O*-ベンジリデン誘導体のように、環状アセタール(-HO-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-OR)によりC-4位の水酸基が置換されている場合は、C<sub>4</sub>-ORは自由回転できないので、HO-3付近の立体性が異なる結果となり、立体的に混み合った状態から開放されるので、HO-3がC-1位のメチル基の自由回転により、立体的に混み合った状態にあるHO-2よりも反応性が高い結果となると考えられる。水酸基のうちで最も反応性が低くなるのは、HO-4であり、この反応性の低下は、C-5位の大きな置換基の存在のため、HO-4付近が立体的に混み合った状態にあり、エステル化試薬が近づくのを妨げるためである。また、ガラクトピラノシドではHO-4はaxial配向をしており、HO-4の付近はさらに立体的に混み合った状態にあり、立体障害が大きくなるものと考えられ、グルコピラノシドの場合と比べて、選択的エステル化反応では、さらに反応性が低下するものと考えられる。マンノピラノシドの選択的エステル化反応についても、立体障害が大きいのと考えられるHO-4の反応性が最も低い。次いでHO-2が低く、立体障害が最も低く、分子内で水素結合をすると考えられるHO-3の反応性が最も高くなると予測できる。

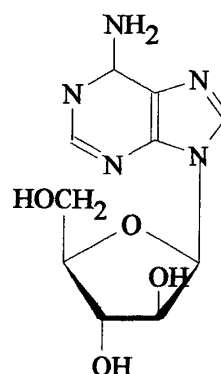
糖質化学においては、このように反応性に対する理解をもとに、選択的エステル化反応やその他の合



5.1



5.2



5.3

成手法を用いて、微生物や高等生物の基本骨格（例えばマンナンやグルカンなど）や血液型決定基などを合成し、合成的見地から、生体成分中の糖鎖の生物化学的機能を解明しようとする試みがなされてきている。また、近年、核酸類縁物質がエイズウイルスの治療薬として有効で、エイズ患者の生存率が高まり、症状も軽減できることが分かってきている。中でもアジドチミジン (AZT, 5.1) は20年位前に抗ガン剤として開発されたが、当初の目的には使われることはなかったが、試験投与の結果、劇的な効果を示すことが分かってきた。現在では、そういう訳で、核酸の合成研究も活発になってきていて、アシクロビル (5.2) やピダラビン (5.3) といった類縁体の合成開発もなされてきている。このように、近年糖質化学は他の研究分野との関連で、再びその研究が活発になってきている。

## 文 献

- 1) 後藤良造, 猪川三郎, 世良 明, 大谷晋一: 単糖類の化学, 丸善株式会社, 東京 (1988)
- 2) 石館守三, 鈴木郁生, 谷村顕雄監修: 第六版食品添加物公定書解説書, 広川書店, 東京 (1992)
- 3) A. H. Haines: *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 11 (1976)
- 4) H. J. Williams: *Introduction to Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd., England (1983)
- 5) R. D. Guthrie: *Guthrie and Honeyman's Introduction to Carbohydrate Chemistry*, Oxford University Press, England (1974)
- 6) 須網哲夫: 立体配座解析, 東京化学同人, 東京 (1968)
- 7) A. P. Tulloch and A. Hill: *Can. J. Chem.*, **46**, 2475 (1968)
- 8) Y. Kondo: *Carbohydr. Res.*, **30**, 386 (1973)
- 9) Y. Kondo, N. Kashimura, and K. Onodera: *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 2553 (1974)
- 10) Y. Kondo and K. Takeo: *Carbohydr. Res.*, **52**, 232 (1976)
- 11) Y. Kondo, M. Hirai, and S. Hirano: *Carbohydr. Res.*, **70**, 155 (1979)
- 12) M. E. Evans, L. Long, Jr., and F. W. Parrish: *J. Org. Chem.*, **33**, 1074 (1968)
- 13) Y. Kondo, K. Miyahara, and N. Kashimura: *Can. J. Chem.*, **51**, 3272 (1973)
- 14) J. M. Williams and A. C. Richardson: *Tetrahedron*, **23**, 1369 (1967)
- 15) R. C. Chalk, D. H. Ball, and L. Long, Jr.: *J. Org. Chem.*, **31**, 1509 (1966)
- 16) Y. Kondo, K. Yabuuchi, and S. Hirano: *Carbohydr. Res.*, **82**, 398 (1980)
- 17) R. W. Jeanloz and D. A. Jeanloz: *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 2579 (1957)
- 18) Y. Kondo: *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2481 (1977)
- 19) P. A. Rao and D. Smith: *J. Chem. Soc.*, 229 (1944)
- 20) Y. Kondo: *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 1313 (1988)
- 21) Y. Kondo: *Carbohydr. Res.*, **114**, 325 (1983)
- 22) Y. Kondo: *Carbohydr. Res.*, **193**, 279 (1989)
- 23) M. Gyr and T. Reichstein: *Helv. Chim. Acta*, **28**, 226 (1945)
- 24) G. J. F. Chittenden and J. G. Buchanan: *Carbohydr. Res.*, **11**, 379 (1969)
- 25) Y. Kondo: *Carbohydr. Res.*, **154**, 305 (1986)

- 26) S. Omoto, T. Takita, K. Maeda, and S. Umezawa: Carbohydr. Res., **30**, 239 (1973)